Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg
(Direktor: Prof. Dr. R. Klapp)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Vitaminen auf die Infektion mit Streptokokken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von

Fritz Grosser-Schlepps
Medizinalpraktikant aus Berlin.

Marburg (Lahn) 1937
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
in Marburg-Lahn am 6. 12. 1937.

Ref. Priv. Doz. Dr. med. Lauber

Corr. Prof. Dr. R. Klapp

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Neben der Konstitution und Veranlagung spielt der gesundheitliche Zustand, in dem sich ein Individuum befindet, eine maßgebliche Rolle bei dem Erwerb und der Abwehr von Krankheiten, insbesondere der Infektionskrankheiten. Vor Jahrzehnten bereits bewiesen uns unsere bekanntesten Forscher dadurch, daß sie ganze Bakterienkulturen verschluckten, ohne zu erkranken, daß nur der geschwächte Körper infiziert und möglicherweise der Infektion erliegen kann.

Es muß uns also darauf ankommen, den Körper in den Zustand der größten Widerstandskraft zu bringen und ihn darin zu erhalten.

Es hängt daher unsere Gesundheit maßgebend von unserer Lebensweise und damit von unserer Ernährung ab. Wir verlangen heute von einer ausreichenden Ernährung neben anderem das Vorhandensein von genügend Vitaminen. Es hat sich ergeben, daß gerade das Fehlen von Vitaminen in der Nahrung das Eindringen von Infektionserregern begünstigt.

So beschrieb Trossakelli, daß die Abwehrreaktion bei vitaminlos ernährten Tieren gegen die Infektion mit Pyocyaneus deutlich schneller erlischt als bei Kontrolltieren. Auffällig ist allerdings bei seinen Versuchen, daß der Eintritt der Abwehrreaktion bei den vitaminlos ernährten Tieren viel rascher eintritt.

Steinbach beschreibt in seiner Arbeit über Zusammenhänge von Avitaminose, Schilddrüsen- und Nebennierenextirpation und experimenteller Tuberkulose eine Abnahme der Resistenz gegen Infektionen bei Avitaminose.

Gundel, Györgi und Papel sahen bei Ratten, die auf eine bestimmte Mangeldiät gesetzt waren, das Auftreten von pneumonischen Prozessen, die nach Heilung der Avitaminose von selbst zurückgingen. Aehnlich gelang es Friedberger und Narjes, durch eine einseitige Diät bei Ratten spontane Pneumonien und Enteritiden zu erzeugen.

Die Untersuchungen mit Vitaminen haben bis vor einigen Jahren darunter gelitten, daß die Vitamine nicht in exakt dosierbarer Form zur Verfügung standen. Das erste Vitamin, mit dem genau gearbeitet werden konnte, war das Vitamin D in Form von Vigantol.

Bei der Untersuchung der Blutbaktericidie an Kaninchen hat Holsen durch Verfütterung von Vigantol eine deutliche Steigerung der Blutresistenz gegenüber Staphylokokken feststellen können. Denselben Effekt erzielte Pfannenstiel bei der Verfütterung von Vitamin D. Es fand sich eine Erhöhung der Blutresistenz gegen Typhusbazillen. Dabei konnte Pfannenstiel zum ersten Male eine Hypervitaminose durch Ueberdosierung erreichen, deren Folgen auch Holsen in einer merklichen Abnahme oder Erlöschen der Baktericidie sah.

Jusatz ernährte die Versuchstiere einige Wochen vorher mit Futter, das eine Stunde lang bei 120° im Autoklaven gehalten wurde, sodaß eine Zerstörung der Vitamine eintrat. Nach längerer Ernährung mit diesem „Mangelfutter" sank die nach dem Wrightschen Verfahren gemessene Baktericidie erheblich, konnte dann aber durch Zufuhr von Vitamin D wieder zur Norm und sogar darüber hinaus gebracht werden.

Die Versuche Laubers ergaben, daß eine große Anzahl von mit Vitamin D behandelten Mäusen eine Infektion mit einer letalen Dosis von Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken überstanden.

Mangel an Vitaminen, am auffälligsten von Vitamin D, erhöht nach Basu die Mortalität von mit Tuberkulose infizierten Meerschweinchen. Basu schließt daraus auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Verkalkung der Infektionsherde.

Im Gegensatz dazu stellt sich allerdings z. B. Jägermann, der eine günstige Beeinflussung durch das Vitamin D bei experimentell erzeugter Tuberkulose nicht sah.

Eine antiinfektiöse Wirkung des Vitamin D bezw. eine Erhöhung der Baktericidie des Blutes nach dosierten D-Gaben ist nach Pfannenstiel keine unmittelbare. Sie entsteht erst durch die Veränderungen, die das Vitamin D im Phosphat-Kalkstoffwechsel des Blutes hervorruft.

Wenn auch wohl Gaben von Vitamin D einen günstigen Einfluß auf den Verlauf von Infektionskrankheiten zu haben scheinen, so ist doch die Wirkung der Vitamine A und C in dieser Hinsicht erheblich auffälliger.

Man nannte früher das Vitamin A „antiinfektiöses" Vitamin. Eine Baktericidieerhöhung des Blutes bezw. die Wiederherstellung der normalen Baktericidie bei Mangelfuttertieren nach Gaben von Vogan konnte Pfannenstiel aber auch bei hohen Dosen nicht sehen. Vielmehr hat das Vitamin A einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel des Organismus, wie es Jusatz, Wendt u. a. zeigen konnten.

Pfannenstiel nimmt an, daß sich unter dem Einfluß des Vitamin A das Lösungsvermögen des Körpers für Bakterienfette und -lipoide erhöht und so die ohne Zweifel bestehende Schutzwirkung des Vitamin A sich erklärt. Wir brauchen auch nur die günstige Wirkung einer butterreichen Diät auf das Verhalten der Tuberkulose oder umgekehrt das gehäufte Auftreten von Tuberkuloseerkrankungen in butterarmen Zeiten, so während des Weltkrieges in Deutschland, in Dänemark usw. in Betracht zu ziehen, um einen Zusammenhang zwischen Vitamin A und dem Fetthaushalt anzunehmen.

Lauber fand, daß bei Erkrankungen des Deckepithels die Wundheilung durch voganhaltige Salben gefördert werden kann. Desgleichen hat Pfannenstiel bei „Vogantieren", die eine Woche vorbehandelt waren und denen er dann mit Staphylokokken infizierte Hautverletzungen setzte, eine deutlich beschleunigte Wundheilung gegenüber nicht vorbehandelten Kontrolltieren gesehen.

Bei A-Avitaminose stellte Seifried Veränderungen des Normalepithels der oberen Luftwege, des Darmtraktus usw. fest und erklärt auf diese Weise das Zustandekommen von Infektionen bei A-Mangel.

Mellanby sah das Auftreten von Bronchopneumonien, Mittelohrentzündungen und anderen Infektionen bei Ernährung mit A-freier Kost, ebenso sahen Mouriquand, Rollet und Chaix, ferner von Euler, Lassen eine erhöhte Infektionsbereitschaft bei A-Avitaminose. Bei einer im Institut von von Euler aufgetretenen

Pasteurella-Infektion erkrankten nur die Ratten, die Vitamin-A-frei ernährt wurden.

Van der Ryst und Arons untersuchten die Gründe für das Zustandekommen einer Infektion bei A-Mangel. Sie fanden, daß die Infektion immer von dem Epithel ausgeht, wobei die Erkrankung von einer Verhornung des Epithels begleitet ist. So sind Infektionen, soweit sie bei A-Mangel auftreten, nicht auf eine allgemeine Widerstandsschwäche des Körpers zurückzuführen, wie wir es vielleicht bei D-Mangel annehmen dürfen, vielmehr sind sie auf örtliche Veränderungen, eben auf Veränderungen des Epithels zurückzuführen. Mit Recht ist heute der Name „Epithelschutzvitamin" für das Vitamin A in Gebrauch, den von Drigalski einführte. Wesentlich scheint bei einer therapeutischen Verwendung des Vitamins A bezw. des Vogans die Dosierung zu sein. So konnte Lauber in seiner Arbeit über die Beziehung der Vitamine zur Regeneration deutliche Unterschiede in der Wirkung bei verschieden hohen Vogangaben beobachten. Nur niedrige Dosen übten eine günstige Wirkung auf die Heilung aus. Bei mittleren Dosen konnte gegenüber Kontrolltieren keine Beschleunigung gesehen werden, während zu hohe Dosen eine Verzögerung zur Folge hatten. Es liegen auch klinische Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin A vor. So beschreibt Mellanby die Behandlung der Puerperalsepsis, deren Mortalität er durch Vitamin-A-Therapie von 92% auf 28,6% herunterdrücken konnte.

Im Anschluß an die Beschreibung der Schutzwirkung, die das Vitamin A auf den Verlauf einer experimentellen Tuberkulose bei Meerschweinchen ausübte, berichtet Basu über die Ergebnisse der A-Behandlung tuberkulöser Kinder. Diese Kinder zeigten deutliche Besserung ihrer Beschwerden und des Krankheitsbildes überhaupt. Es konnten von 6 erkrankten Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren, die alle einschlägigen Symptome der Tuberkulose aufwiesen, 4 in einer Behandlungszeit von 6 Monaten geheilt werden.

Ebenfalls von einer günstigen Wirkung schreibt de Troj. Er behandelte eine Gruppe von Kindern, die an interkurrenten Infektionen erkrankt waren, mit Vitamin A. Dabei ergab sich, daß diese Kinder viel schneller genasen als eine andere Gruppe, die

ohne zusätzliche A-Therapie behandelt wurde. Allerdings zeigten 3 mit Vitamin A behandelte Kinder keinerlei günstige Veränderungen.

Die größte Bedeutung bei der Infektionsabwehr kommt nach unseren heutigen Kenntnissen dem Vitamin C zu. Jusatz konnte zeigen, daß nach intravenöser Injektion von Vitamin C in Form von Ascorbinsäure wie auch in Form des chemisch neutralen Natriumsalzes der L-Ascorbinsäure die keimfeindliche Kraft des Blutes ganz erheblich gesteigert wird.

Auffällig ist ja auch das Ansteigen der Häufigkeit von Infektionen gerade in den Jahreszeiten, in denen wir wenig Vitamin-C-haltige Nahrung zu uns nehmen können. Bekanntlich häufen sich in den Winter- und Frühjahrsmonaten die Fälle von Pneumonien und Erkältungskrankheiten. Manche Autoren sprechen von einer „Frühjahrsmüdigkeit" und führen diese auf eine C-Hypovitaminose zurück. An einen Zusammenhang zwischen Vitamin C und Infektionskrankheiten lassen auch die Ergebnisse denken, die bei Erkältungskrankheiten und Pneumonien durch Obstsäfte, besonders Zitronensaft, erreicht werden.

Es stehen genügend Untersuchungen zur Verfügung, die beweisen, daß der Organismus bei infektiösen Erkrankungen einen erheblich gesteigerten Bedarf an Vitamin C hat. Der Organismus scheint das ihm in der Nahrung zugeführte Vitamin C oder, wenn dieses nicht ausreicht, das ihm in den Organen zur Verfügung stehende zur Abwehr von Infektionen zu verwenden.

Jusatz hat Tiere längere Zeit vitaminarm ernährt und dann immunisiert. Es erwies sich, daß Ascorbinsäure in der Nebenniere bei den immunisierten Tieren in geringerem Maße vorhanden war als bei den nicht immunisierten, woraus zu schließen ist, daß der Organismus das Vitamin C beim Immunisierungsvorgang benötigt.

Von Gagyi beschreibt die Verminderung des Gehalts an Vitamin C in ascorbinsäureenthaltenden Organen, so in der Nebenniere und im Corpus luteum, bei Diphtherieintoxikation. Ebenso beweisen Harde, Edua den Verbrauch von Ascorbinsäure bei Diphtherieerkrankung an der Vitamin-C-Armut der Nebenniere von Meerschweinchen.

Lymans und King verabfolgten Meerschweinchen Diphtherie-

toxin. Es trat ein Schwund von Vitamin C in den gewöhnlich ascorbinsäurehaltigen Organen auf, der Höhen von 38% erreichte.

Otani untersuchte Beziehungen zwischen Vitamin C und dem Keuchhustenbazillus. Danach werden erstens Keuchhustenbazillenkulturen auf soliden Nährböden, denen Vitamin C zugesetzt wird, in ihrer Entwicklung gehemmt. Einen Einfluß auf andere Bakterienarten hatte das dem Nährboden zugesetzte Vitamin C bei Otani nicht. Zweitens: diese in ihrer Entwicklung geschädigten Keuchhustenbazillen zeigten im Vergleich zu gewöhnlichen Keuchhustenbazillen im Meerschweinchenversuch eine verminderte Virulenz. Drittens: das aus Pertussisbazillen gewonnene Toxin hat nicht mehr die toxischen Eigenschaften, wenn man ihm Vitamin C zusetzt. Die Toxicität nimmt umso mehr ab, je mehr Vitamin C zugesetzt wird.

Harde und Philippe stellten ein Gemisch von 1—2 letalen Dosen Diphtherietoxin und 10—20 mg neutralisierter Ascorbinsäure her. Dieses Gemisch zeigte keine toxische Wirkung. Kontrolltiere, die lediglich das Toxin erhielten, verendeten nach 4—8 Tagen.

Takahashi infizierte Vitamin-C-arm ernährte Tiere und sah das Auftreten metastatischer Abszesse.

Auch klinische Untersuchungen ergaben, daß beim Auftreten von fieberhaften Infektionskrankheiten ein manchmal erheblicher Mangel an Vitamin C besteht. So beschreiben Abbasy, Harres, Ray und Marach einen Fall von Schnupfenfieber, bei dem während der Erkrankung eine Woche lang die Vitamin-C-Ausscheidung unter der Norm lag. Harde, Rothstein und Ratish sahen Vitamin-C-Mangel bei Pneumonien, Schröder sah Vitamin-C-Mangel neben Pneumonie auch bei Cystitis, Typhus, Tuberkulose und anderen Infekten, Grunke und Otto bei Masern, Scharlach, Diphtherie neben anderen, auch nicht infektiösen Erkrankungen.

So scheint es selbstverständlich, daß das Vitamin C weitgehend als Therapeutikum bei der Behandlung von Infektionskrankheiten zu verwenden ist. Besonders aufschlußreich ist eine Arbeit von Gander und Niederberger über die Vitamin-C-Behandlung bei Pneumonie. Das Vitamin C, das in Form von Redoxon verwendet wurde, wurde in einigen Fällen außer den üblichen Pneumonietherapeutika, in anderen Fällen ohne diese zugeführt. In den ersten Fäl-

len wurde weiter entweder die nachweislich immer bestehende C-Hypovitaminose langsam oder aber gleich am ersten Tag mit großen Dosen Vitamin C behoben. In dem anderen Falle, in dem lediglich Vitamin C gegeben wurde, wurden die Vitamindosen schon am ersten Krankheitstag so hoch gewählt, daß die C-Hypovitaminose behoben wurde. Es ergab sich eine auffallende Beeinflussung der Krankheitsbilder durch das Vitamin C, ganz besonders dann, wenn die Hypovitaminose am ersten Krankheitstag beseitigt wurde. Das Fieber ging sehr schnell, meist kritisch zur Norm zurück. In einer angeführten Kurve liegt die Temperatur nach 40° am ersten Krankheitstag am vierten Krankheitstag bereits unter 37°. Es verschwanden ferner die Schmerzen, sodaß Narcotica nur in beschränktem Maße gegeben zu werden brauchten. Die Reconvalescenz verlief rascher und besser als bei Patienten, die kein Vitamin C bekommen hatten. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Hasselbach berichtet über die Beziehung zwischen Vitamin C und der Tuberkulose. Sein Material umfaßt alle Formen dieser Erkrankung. Es ergibt sich, daß ein Vitamin-C-Deficit bei der Tuberkulose besteht, das am ausgesprochensten ist bei allen fieberhaften und mit Destruktionen einhergehenden Formen. Im allgemeinen gelang es, dieses Deficit durch Zufuhr von Ascorbinsäure zu decken. In einigen Fällen hatte die Verabfolgung des Vitamins C eine therapeutische Wirkung zur Folge. Neben eindeutiger Besserung des Allgemeinbefindens, Steigerung des Appetites und Gewichtszunahme bei Kranken, die bis dahin dauernd abgenommen hatten, trat auch eine Temperatursenkung ein.

Aehnlich konnte Bronkhorst mit Vitamin-C-Zusatzernährung Ansteigen des Gewichts bei Dickdarmtuberkulose, Besserung des Blutbildes und Hebung des Allgemeinbefindens erreichen.

Bamberger und Wendt stellten die Wirkung der Vitamin-C-Therapie bei Diphtherie fest. Es erhielten daran erkrankte Kinder außer der üblichen Behandlung das Vitamin C und Nebennierenrindenhormon. Danach trat eine Besserung, insbesondere der Kreislaufstörungen, auf. Von 8 Kindern, von denen die Verfasser behaupten, daß sie nach den bisherigen Erfahrungen verloren gewesen wären, konnten 5 gerettet werden.

Ueber die Beziehung des Vitamin B, besser des Vitamin-B-Komplexes, zu Infektionen ist bisher noch nicht viel bekannt. Pfannenstiels Versuche, ebenso die von Lauber über das Vitamin B, verliefen in dieser Beziehung ohne positives Ergebnis. Es gelang nicht, durch Verfütterung von Hefe (Bierhefe, Lävurinose Blaes) und Hefeextrakten, in denen der Vitamin-B-Komplex enthalten ist, die Blutbaktericidie, den Antikörpertiter oder die Abwehrbereitschaft des Organismus gegen Staphylo-, Strepto- oder Pneumokokken zu steigern. Lediglich wurde bei mit Hefe gefütterten Kaninchen ein Vermehrung der Blutkatalase sowie ein vermehrter Stoffansatz festgestellt.

Auffällig ist allerdings der Synergismus zwischen dem Vitamin-B-Komplex und dem Vitamin D. Pfannenstiel und Scharlau stellten ihn als erste fest. Es tritt nämlich eine Erhöhung der Blutbaktericidie dann auf, wenn neben Vitamin B auch andere Vitamine, insbesondere Vitamin D gegeben werden.

Auf die Wirkung, die das Vitamin B auf den Zustand der D-Hypervitaminose ausübt, soll hier nicht eingegangen werden.

Die Untersuchungen, die Lauber und Verfasser anstellten, sollten erstens prüfen, ob Tiere, die mit einem Vitamin vorbehandelt wurden, anders auf eine Infektion reagieren als Kontrolltiere. Eine zweite Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich mit der Frage, ob nach einer gesetzten Infektion die Applikation eines Vitamins einen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung ausübt. Danach tiefen also zwei Versuchsreihen, einmal wurden Tiere mit einem Vitamin vorbehandelt und dann infiziert, ein anderes Mal wurden Tiere erst infiziert und dann behandelt.

Es wurden zu jedem Einzelversuch 10 weiße Mäuse benutzt, die in einem Käfig zusammen untergebracht waren. Die Tiere waren alle etwa gleichaltrig, es wurden immer gleich starke Tiere ausgesucht. Die Käfige befanden sich im Freien, vor praller Sonne und vor Regen geschützt, alle unter gleichen Verhältnissen. Die Ernährung war die übliche, es handelt sich also bei der Vitaminfütterung um eine zusätzliche Ernährung.

Es wurden die Vitamine A, D, C und B_1, ferner Carotin — Provitamin A — benutzt. Das Vitamin A stand in Form von Vogan

(Merck), D als Vigantol (Bayer), C als Cebion (Merck) und B_1 als Betaxin (Bayer) zur Verfügung. Um eine genaue Dosierung zu erreichen, wurden die wasserlöslichen Vitamine mit Leitfähigkeitswasser verdünnt in der Form, daß die gewünschte Menge der zu verabfolgenden Einheiten in 0,2 ccm der Lösung enthalten war.

Die fettlöslichen Vitamine wurden in entsprechender Weise mit Oel verdünnt. Die Schwierigkeiten der Darreichung waren sehr erheblich. Es mußte Wert darauf gelegt werden, daß das Tier die ganze ihm zu verabfolgende Menge schluckte. Die Verfütterung geschah mit Hilfe einer Injektionsspritze, auf die eine Knopfsondenkanüle aufgesetzt war. In den meisten Fällen mußte die Fütterung in zwei Phasen vorgenommen werden. Sie wurde sehr langsam und vorsichtig besorgt und dauerte in jedem Fall mehrere Minuten.

Alle Vitamine bis auf Carotin wurden in drei verschieden hohen Dosen verabreicht, in einer niedrigen, einer mittleren und in einer sehr hohen Dosis, Carotin aus technischen Gründen lediglich in zwei Dosen. Und zwar wurde von Vitamin A (Vogan) gegeben je Versuchstier täglich eine Einheit, täglich 400 Einheiten und täglich 20 000 Einheiten, vom Vitamin D (Vigantol) täglich eine Einheit, täglich 400 Einheiten und täglich 3000 Einheiten, vom Carotin täglich eine Einheit und täglich 400 Einheiten.

Vom Vitamin C wurden injiziert täglich 0,2 ccm einer Cebionlösung 1:10 000, täglich 0,2 ccm einer Lösung 1:100 und täglich 0,2 ccm der reinen Cebionlösung.

Die Tiere, die mit Betaxin behandelt wurden, erhielten täglich je 1, 10 und 80 Taubeneinheiten.

Ferner mußte eine Wirkung, die vielleicht von den Lösungsmitteln, Leitfähigkeitswasser oder Oel, ausgehen konnte, ausgeschaltet werden. Zu diesem Zweck erhielten 10 Mäuse täglich 0,2 ccm Leitfähigkeitswasser intramuskulär injiziert, weitere 10 Tiere erhielten täglich 0,1 ccm Oel per os.

Endlich wurden 10 Kontrolltiere ohne Vorbehandlung infiziert.

Die Fütterung bezw. die Injektion erfolgte an 30 aufeinander folgenden Tagen. Nur bei den Tieren, bei denen Zeichen von Hypervitaminose auftraten, konnte diese Regelung nicht beibehalten werden. So erhielten die Tiere, die täglich 20 000 Einheiten des

Vitamin A erhalten sollten, diese Dosis nur im ganzen fünfzehnmal, und zwar immer einen um den anderen Tag. Trotzdem starben bis zum Tag der Infektion 8 Tiere an Spontaninfektionen.

Ebenso erhielten die Mäuse, die täglich 3000 Einheiten des Vitamins D erhalten sollten, im ganzen nur eine Menge, die 60 000 Einheiten entspricht, d. h. es wurden nur 20 Fütterungen vorgenommen. Auch hier zeigten sich deutliche Zeichen einer Hypervitaminose. Ein Tier ging während der Vorbehandlung ein.

Bis auf die Tiere, bei denen eine Hypervitaminose auftrat, also bei hohen Gaben des Vitamins A bezw. D, zeigten die Versuchstiere keine auffälligen Erscheinungen.

Die Injektionen der wasserlöslichen Vitamine sowie von Leitfähigkeitswasser wurden gut vertragen. Die so behandelten Tiere unterschieden sich während der Vorbehandlung durch nichts von den Kontrolltieren. Trotz der Unmöglichkeit, aseptisch injizieren zu können, traten keinerlei Abszesse auf. Bei den öllöslichen Vitaminen und mit Oel gefütterten Tieren sahen wir an den ersten 3 bis 4 Tagen Durchfälle, von denen die Tiere sich aber erholten, ohne daß die Fütterung abgesetzt wurde.

Vor Beginn der eigentlichen Versuche wurden 5 Mäuse täglich mit 0,2 ccm Oel gefüttert, um die Oelverträglichkeit zu prüfen. Es handelte sich um junge Tiere, die nicht besonders ausgesucht waren. Es traten bereits am zweiten Tag Durchfälle auf, an denen die Tiere im Laufe von 5 bis 6 Tagen eingingen. Offenbar vertragen nur junge Tiere die Oelapplikationen nicht, denn die älteren Tiere, die bei den eigentlichen Versuchen benutzt wurden, blieben bis zur Infektion am Leben.

Auffallend gut bekam die Fütterung von kleinen und noch offensichtlicher die von mittleren Dosen Vogan, also von einer Einheit bezw. 400 Einheiten täglich. Es war eine erhebliche Gewichtszunahme zu verzeichnen, das Fell der Tiere wurde üppiger und weicher.

Zeichen von Ueberdosierungen von Vitamin C und B_1 wurden nicht gesehen.

Die Infektion wurde intraperitoneal mit einer letalen Dosis Streptokokken ausgeführt. Die Dosis war vorher an anderen Tie-

ren festgestellt worden. Sie wirkte während der Versuche bei den Kontrolltieren ebenfalls tödlich.

Eine günstige Wirkung der Vorbehandlung auf das Angehen und den Verlauf der Infektion konnte zunächst beim Vitamin A festgestellt werden. Es waren in den ersten beiden Untersuchungsreihen, bei den niedrigen und der mittleren Dosierung, bereits vor der Infektion je zwei Tiere eingegangen. Bei der hohen Dosierung, die zur Hypervitaminose führte, hatten nur zwei die Behandlung überstanden. Von den 8 Tieren der ersten beiden Reihen überlebten alle Tiere die Infektion, von den beiden Tieren der dritten Reihe keins. Dabei boten die Tiere der mittleren Dosierung überhaupt ein erheblich schwächeres Krankheitsbild als die der anderen. Wesentlich scheint hier also die Dosierung zu sein.

Von je 10 Tieren, die Carotin in täglichen Dosen von einer Einheit bezw. 400 Einheiten erhalten hatten, überlebten 6 Tiere der größeren Dosierung die Infektion, während die andere Gruppe einging. Der gesunde Organismus ist offenbar in der Lage, aus den ihm zugeführten Provitamin sich das Vitamin selbst aufzubauen. Auffällig ist nämlich der Vergleich mit den Tieren, die erst nach der Infektion Carotin erhielten, bei denen der Körper nicht mehr dazu in der Lage war. (S. weiter unten).

Ein praktisches Ergebnis bei der Behandlung mit B_1 und D konnte nicht erzielt werden. Alle Tiere hatten die Vorbehandlung überstanden. Am 12. Tage nach der Infektion lebten von den B_1-Tieren der ersten und zweiten noch je zwei, von der dritten Gruppe, also der mit der höchsten Dosierung, nur noch eins. Von den Vigantoltieren lebten in der ersten Gruppe am 12. Tag noch zwei, von der zweiten und dritten Gruppe noch je ein Tier.

Eine günstige Wirkung der Vorbehandlung zeigte aber das Vitamin C, das als Cebion in 3 Dosierungen gegeben wurde. Das Ergebnis besserte sich mit steigenden Dosen. 4 von 10 Tieren, die je 0,2 ccm einer Cebionlösung 1:10 000 erhalten hatten, überlebten die Infektion, bei der höheren Dosierung 1:100 waren es 5, und bei der höchsten, bei der 0,2 ccm von der konzentrierten Cebionlösung gegeben worden waren, 7 Tiere.

Die Kontrolltiere, sowie die, die mit Oel oder Leitfähigkeits-

wasser behandelt worden waren, gingen alle spätestens am 6. Tag nach der Infektion ein.

In der anderen Versuchsreihe wurde erst die Infektion vorgenommen. Es wurde wie oben eine bei Kontrollen tödlich wirkende Streptokokkendosis intraperitoneal injiziert. Zeitlich sofort im Anschluß daran wurde mit der Behandlung begonnen, die jeden Tag zu derselben Tageszeit wiederholt wurde. Die Vitamindosen entsprachen etwa denen, die während der Vorbehandlung in der ersten Versuchsreihe angewandt wurden. Es wurden verabreicht eine Einheit, 400 Einheiten und diesmal 30 000 Einheiten Vogan, eine Einheit und 400 Einheiten Carotin, eine, 10 und 80 Einheiten Betaxin, 0,1 ccm einer Cebionlösung 1 : 10 000, 1 : 100 und 0,2 ccm des reinen Cebions, schließlich eine, 400 und 3000 Einheiten Vigantol. Es wurden wieder je 10 Tiere gleichmäßig behandelt. Außer 10 unbehandelten Kontrolltieren erhielten 10 Tiere 0,2 ccm Leitfähigkeitswasser und 10 Tiere 0,2 ccm Oel.

Die Ergebnisse glichen denen der vorbehandelten Versuchsreihe.

Erfolge wurden bei den Tieren gesehen, die das Vitamin A bezw. Vitamin C erhielten. Von je 10 Vogantieren überlebten 9 der niedrigen Dosierung, 8 der mittleren Dosierung die Infektion. Die mit der großen Menge behandelten Tiere starben alle.

Auch bei dem Vitamin C war die Wirkung deutlich von der Dosierung abhängig. Je höhere Gaben angewandt wurden, desto auffälliger war die günstige Wirkung zu sehen. Von den Tieren der Versuchsreihe, in der die Lösung 1 : 10 000 gegeben wurde, blieben nur drei Tiere am Leben, bei Anwendung der Lösung 1 : 100 überlebten 8 die Infektion, bei Anwendung der reinen Cebionlösung 9 Tiere.

Die Darreichung von Betaxin und Vigantol konnte den tödlichen Verlauf der Streptokokkeninfektion nicht hemmen. Am 12. Tage nach der Infektion lebten nur noch 2 bezw. ein Tier der mittleren und der hohen Dosierung von Betaxin. Die Tiere, denen nur eine Taubeneinheit täglich gegeben wurde, verendeten alle. Aehnlich bei Vigantol, nur ein Tier der niedrigsten Dosierung lebte noch am 12. Tage nach der Infektion.

Im Gegensatz zu dem Ergebnis, das die Carotinbehandlung bei

der ersten großen Versuchsreihe zeigte, konnten bei der zweiten Versuchsreihe keine Erfolge gesehen werden. Am 12. Tage lebte nur noch ein Tier der Gruppe, die täglich eine Einheit erhalten hatte, während alle Tiere der höher dosierten Gruppe eingegangen waren.

Die Kontrolltiere sowie die, die Oel oder Leitfähigkeitswasser erhalten hatten, gingen an der Infektion zu Grunde.

Als Ergebnis der Untersuchungen kann also Folgendes festgestellt werden:

Sowohl bei mit Vitaminen vorbehandelten als auch bei nach bereits erfolgter Infektion mit Vitaminen behandelten Tieren kommt dem Vitamin A und C eine schützende Wirkung gegen die Infektion mit Streptokokken zu. Bei beiden Vitaminen ist die Dosierung ausschlaggebend. Die mit Vitamin A behandelten Tiere überstanden die Infektion nur dann, wenn geringe oder mittlere Dosen gegeben wurden. Die günstige Wirkung des Vitamins C steigerte sich mit der Höhe der Konzentration. Die beste Wirkung wurde mit der reinen Cebionlösung erreicht. Die Behandlung mit dem Vitamin B_1 und dem Vitamin D zeitigte in beiden Versuchsreihen kein positives Ergebnis.

Carotin hatte nur in der ersten Versuchsreihe eine günstige Wirkung, wenn es also dem gesunden Tiere zugeführt wurde, das sich aus ihm das Vitamin aufbauen kann. Der bereits erkrankte Körper scheint nicht in der Lage zu sein, das Provitamin zum Vitamin zu verarbeiten.

Auch beim Carotin scheint die Dosierung eine Rolle zu spielen.

Die zunächst verblüffenden Ergebnisse der experimentellen und theoretischen Untersuchungen der Vitamine haben zu einer starken Anwendung in der Praxis geführt, in vielen Fällen allerdings ohne einen sichtbaren Erfolg. Das hatte zur Folge, daß mancher von der weiteren Verwendung der Vitamine überhaupt absah. Erklärlich werden diese Vorgänge z. T. auch dann, wenn man sich Prospekte mancher Firmen ansieht, die Vitamine oder Vitaminpräparate herstellen. Die Indikationsbreite der Vitamine wird dort meist als recht erheblich angegeben, wenn auch vielleicht nur gesagt werden soll, daß bei dieser oder jener Erkrankung ein Versuch mit dem entspreden Vitamin angezeigt wäre. Man kann nicht alle Erkrankungen mit

Vitaminmangel erklären, zumindest kann der Vitaminmangel, der ja häufig zu finden ist, nicht als ätiologischer Faktor verantwortlich gemacht werden. Durch Ausgleich des Vitaminmangels ist also die Ursache der Erkrankung noch nicht berührt oder braucht es nicht zu sein. Selbstverständlich gibt es Krankheiten, die durch Zufuhr von Vitaminen geheilt werden können, auch wenn sie nicht durch Vitaminmangel entstanden sind. Immer aber kann das Vitamin nur dann therapeutisch wirksam sein, wenn seine Anwendung indiziert ist. Genau so wichtig wird die Kenntnis der Wirkungsweise, der Dosierung, des Synergismus usw. sein, wenn Vitamine erfolgreich verwendet werden sollen. Werden aber alle diese Faktoren beachtet, so wird man in den Vitaminen eine wichtige therapeutische Unterstützung finden.

Zum Schluß möchte ich Herrn Priv.-Dozent Dr. med. Lauber für die Ueberlassung des Themas und für seine liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

Abbasy, Harris, Ray und Marack: Lancet, 21. 12. 1935, S. 1404.
Arons und v. d. Ryst: Acta brev. neerlandic. 1932, 2, 158.
Basu: Zschr. f. Vitaminfschg. 3, 91 u. 2, 190.
Bronkhorst: Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1936, Nr. 12, 1310.
Bamberger u. Wendt: Klin. Wschr. 1935, 24, 846.
v. Drigalski: Zschr. f. Vitaminfschg. 3, 37 u. 4, 128.
v. Euler: Sv. Vet. Akad. Ark. Kemi. Mineral. o. Geol. 1933, Bd. 11, Nr. 19.
Gundel, György und Pagel: Zschr. f. Hygiene 1932, 113, 629.
Gander und Niederberger: Münch. Med. Wschr. 1936, 51, 2074.
v. Gagyi: Ber. d. 4. Tagung d. Ungar. Physiol. Ges., Budapest, v. 4.—6. 6. 1934.
Grimke und Otto: Med. Klinik 1936, 2, 52.
Harde, Edua: C. R. hebd. Séances Acad. Sci.. 199, 618, 1934.
— — Presse méd. 1934, Nr. 83, 1632.
Harde, Rothstein und Ratish: Proc. Soc. experim. Biol. Med. 32, 1088, 1935.
Harde und Philippe: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 199, 738, 1934.
Hasselbach: Dt. Med. Wschr. 1936, 23, 924.
Holsen: Zschr. f. Vitaminfschg. 1, 3.
Jägermann: Virchows Archiv 1932, 285, 764.
Jusatz: Zschr. f. exp. Med. 1933, 87, 529.
— — Klin. Wschr. 1934, 1, 95 u. 1935, 47, 1702.
Lauber: Dt. Med. Wschr. 1934, 15, 569.
— — Bruns Beitr. z. klin. Chirurgie 1935, 161.
— — Med. Welt 1936, 8; 1936, 19; 1936, 25; 1936, 26.
— — Zschr. f. d. ges. exp. Med. 1936, 98, 4. Heft, S. 432.
Lassen: Zschr. f. Vitaminfschg., S. 226.
Levaditi und Lépine: Zschr. f. Immunfschg. 1932, 73, 221.
Lymans und King: Z. Pharm. exp. Therap. 1936, 56, Nr. 2, 209.
Mouriquand: Bull. Academ. Méd. 1931, 105, 646.
Mellanby: J. americ. med. Ass. 1931, 96, 325.
Otani: Klin. Wschr. 1936, 51, 1884.
Pfannenstiel: Med. Klinik, 1927, 49, 1913.
— — Zschr. f. Immunfschg. 1928, 56, 426.
— — Zschr. f. exp. Therapie 1930, 71, 465.

— — Zschr. f. exp. Med. 1931, 77, 218.
— — Zschr. phys. Therapie 1932, 43, 103.
— — Sitzungsber. Ges. Beförd. d. Naturw. Marburg 1932, 67, 71.
— — Klin. Wschr. 1935, 47, 1761.
van der Ryst und Arons: Ned. Tijdschr. v. Genesk. 1932, 76, 5445.
Schroeder: Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 1935, 424.
Seifried: Studies Rockefeller Inst. f. Med. Research 1931, 71, 685.
Steinbach: Americ. Rev. Tubercul. 1932, 26, 52.
Trossakelli: Bolletino Sezione Italiana, Sociètas Intern. 1931, 3, 461.
Takahashi: Arch. f. klin. Chirurgie 1934, 1, 181.
— — Münch. Med. Wschr. 1934, 44, 1702.
De Troj: La Pediatria 1934, 42, 1063.

Lebenslauf.

Am 16. Juni 1912 wurde ich als Sohn des Direktors der Kolonialen Bergbaugesellschaft Fritz Schlepps und seiner Ehefrau Margarete, geb. Böhme, in Berlin geboren. 1915 fiel mein Vater. 1919 verheiratete sich meine Mutter mit dem damaligen Bankprokuristen Arnold Grosser, der mich adoptierte. Seitdem führe ich den Namen Grosser-Schlepps.

Ich besuchte von 1919 bis 1931 das Realgymnasium in Berlin-Friedenau, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. 1931 ging ich nach Marburg, um Medizin zu studieren. Dort bestand ich 1934 die medizinische Vorprüfung. Im Anschluß daran verbrachte ich je ein Semester in Berlin und in Düsseldorf, um dann nach Marburg zurückzukehren. Im Dezember 1936 legte ich hier das medizinische Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Baur †, Claussen, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Jakobshagen, Kestermann, Klapp, Kutscher, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.

in Berlin: v. Bergmann, Rössle, Sauerbruch, G. Wagner.

in Düsseldorf: Edens, Frey, Manteufel, Schleussing, Schmidt, Sioli.